

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-197234  
(43)Date of publication of application : 27.07.1999

---

(51)Int.Cl. A61L 27/00  
G02B 7/04  
G02C 7/04

---

(21)Application number : 10-002770 (71)Applicant : KOKEN CO LTD  
(22)Date of filing : 09.01.1998 (72)Inventor : NEMOTO KAZUKI  
ITO HIROSHI  
NAGAI YUTAKA

---

## (54) COLLAGENGEL MOLDING FOR OPHTHALMOLOGY

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a highly transparent collagengel molding having a desired shape for ophthalmology and a high deformation temperature, especially a collagengel molding for ophthalmology, such as contact lens, a shield for bandage use, a controlled release carrier for ophthalmology medicine.

**SOLUTION:** This collagengel molding for ophthalmology is prepared by mixing chemical crosslinking agents in a soluble collagen solution and directly casting and holding the solution in a die having a desired shape. The collagen molding for ophthalmology has good transparency, and a deforming temperature thereof is at least highly by 5° C than that of raw material collagen. This soluble collagen is the one selected from acid soluble collagen, aterocollagen, chemically modified aterocollagen, alkaline soluble collagen and chemically alkaline soluble collagen. The chemical agent is an aldehyde or epoxy compound.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-197234

(43)公開日 平成11年(1999)7月27日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 6 1 L 27/00  
G 0 2 B 7/04  
G 0 2 C 7/04

識別記号

F I  
A 6 1 L 27/00  
G 0 2 C 7/04  
G 0 2 B 7/04

D

審査請求 未請求 請求項の数 5 ○L (全 4 頁)

(21)出願番号 特願平10-2770

(22)出願日 平成10年(1998)1月9日

(71)出願人 591071104  
株式会社高研  
東京都新宿区下落合3丁目5-18  
(72)発明者 根本 一樹  
東京都新宿区大久保2-2-6 第3松田  
ビル10階 高研研究所内  
(72)発明者 伊藤 博  
東京都新宿区大久保2-2-6 第3松田  
ビル10階 高研研究所内  
(72)発明者 永井 裕  
東京都新宿区大久保2-2-6 第3松田  
ビル10階 高研研究所内  
(74)代理人 弁理士 田中 宏 (外1名)

(54)【発明の名称】 眼科用コラーゲンゲル成形物

(57)【要約】

【課題】本発明は眼科用に所望の形状をした透明性の高く、かつ高い変性温度を有するコラーゲンゲル成形物、特にコンタクトレンズ、パンデージ用途のシールド、眼科用医薬品の徐放用担体等の眼科用コラーゲンゲル成形物を提供することを目的とする。

【解決手段】可溶性コラーゲン溶液に化学架橋剤を混ぜ、所望の形状をした型に流し込みそのまま保持することにより得た眼科用コラーゲンゲル成形物であって、該眼科用コラーゲンゲル成形物は良好な透明性を有し、その変性温度は、原料としたコラーゲンの変性温度より少なくとも5°C高いことを特徴とする該眼科用コラーゲンゲル成形物である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】可溶性コラーゲン溶液に化学架橋剤を混ぜ、所望の形状をした型に流し込みそのまま保持することにより得た眼科用コラーゲンゲル成形物であって、該眼科用コラーゲンゲル成形物は良好な透明性を有し、その変性温度は、原料としたコラーゲンの変性温度より少なくとも5°C高いことを特徴とする該眼科用コラーゲンゲル成形物。

【請求項2】可溶性コラーゲンとして酸可溶性コラーゲン、アテロコラーゲン、化学修飾アテロコラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲン、化学修飾アルカリ可溶化コラーゲンであることを特徴とする請求項1記載の眼科用コラーゲンゲル成形物。

【請求項3】化学架橋剤としてアルデヒド、あるいはエボキシ化合物であることを特徴とする請求項1記載の眼科用コラーゲンゲル成形物。

【請求項4】所望の形状としてコンタクトレンズ、シールド、シート状であることを特徴とする請求項1記載の眼科用コラーゲンゲル成形物。

【請求項5】可溶性コラーゲン溶液に眼科用医薬品を混ぜることを特徴とする請求項1記載の眼科用コラーゲンゲル成形物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は眼科用に所望の形状をした透明性の高く、かつ高い変性温度を有するコラーゲンゲル成形物に関するもので、特にコンタクトレンズ、パンデージ用途のシールド、眼科用医薬品の徐放用担体等の眼科用コラーゲンゲル成形物に関する。

## 【0002】

【従来技術】コンタクトレンズ、パンデージ用途のシールド、眼科用医薬品の徐放用担体等に眼科領域で用いるコラーゲンゲル組成物は、中性pHで透明性を維持している必要がある。しかし、アテロコラーゲンのように天然と同じ物性を持つコラーゲンは、中性pH付近に等電点を持つために中性領域で膠原再生を起こし透明な中性溶液にはならず、そのままで透明なゲルを得ることが出来ない。このコラーゲンを原料とした中性pHにおいて透明なコラーゲンゲルを得るために、原料とするコラーゲンを適当なpHで透明な溶液とし、これに分子間架橋を導入する方法がある。これによって、中性pHでも膠原再生するがなくコラーゲンゲルの透明性を維持することが出来るようになる。

【0003】従来、コンタクトレンズ状等の所望の形状を有するコラーゲンゲル成形物を作製するための架橋の方法としてはコラーゲン溶液を型に充填後、 $\gamma$ 線を照射する方法が知られているが、この方法には設備の面で困難さが伴う。また $\gamma$ 線と同様に紫外線を照射することも考えられるが、この場合には型に紫外線の吸収がないことが必要となり、材料に制限が出てくるという問題があ

る。また $\gamma$ 線、紫外線いずれの方法によっても、得られるゲルの変性温度はコラーゲン溶液の変性温度とあまり変わらず、ゲルの取扱いに注意が必要となる。また、コラーゲンを型に充填後、その型ごと化学架橋剤溶液に入れることによって架橋を入れ、架橋後に型からはずす方法も考えられるが、この場合ゲル全体に均一に架橋を入れることが困難なため、得られたゲルが不均一なものとなる。また型に入っているために十分に化学架橋を導入することは困難で、均一に架橋が入らないため望む通りの形状にならない等の問題がある。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】そこで本発明者らは、このようなコラーゲンゲルの架橋における問題を解決する手段について検討した結果、所望の形状に成形し、かつ均一に架橋を入れることにより中性にて透明なコラーゲンゲルを得ることに成功し、本発明に至った。すなわち、本発明の目的は眼科用に所望の形状をした透明性の高いコラーゲンゲル成形物を提供するものである。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明の要旨は、可溶性コラーゲン溶液に化学架橋剤を混ぜ、所望の形状をした型に流し込みそのまま保持することにより得た眼科用コラーゲンゲル成形物であって、該眼科用コラーゲンゲル成形物は良好な透明性を有し、その変性温度は、原料としたコラーゲンの変性温度より少なくとも5°C高いことを特徴とする該眼科用コラーゲンゲル成形物であり、所望の形状としてはコンタクトレンズ状、シールド状、あるいは、シート状であることが好ましい。

## 【0006】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳細に述べる。本発明にかかるコラーゲンゲル成形物を構成する可溶性コラーゲンとしては、従来より医療用コラーゲンとして使用されているものであれば何れでも良く、例えば酸可溶性コラーゲン、ペプシン可溶化コラーゲン（アテロコラーゲン）、アルカリ可溶化コラーゲン、及びその化学修飾コラーゲン、例えばサクシニル化、アセチル化等ノアシル化コラーゲン、あるいはメチル化等のエステル化コラーゲン等が挙げられるが、特に限定されるものではない。使用するコラーゲン溶液のコラーゲン濃度としては、0.1% (1mg/mL) ~ 15% (150mg/mL) を用いることができるが、特に3%~10%の範囲が望ましい。コラーゲン溶液のpHは用いるコラーゲンが透明な溶液となる条件であればいかなるpHでもよい。用いる化学架橋剤としてはコラーゲンの化学架橋剤として使用されるものは何れでも良く、例えばホルマリン、グルタルアルデヒド、ジアルデヒドでんぶん等アルデヒド化合物、あるいは水溶性ホボリエボキシ化合物を挙げることが出来る。使用に際して化学架橋剤の濃度としては0.1%~5%が望ましい。

【0007】本発明においては、化学架橋剤と可溶性コ

10

3  
ラーゲンを均一に混合し型に充填後、所定の温度で所定の時間が経過することで型からゲルをはずすことが出来る様になるが、はずしたゲルを更にpHを調製した水溶液に入れることでより十分に化学架橋剤を導入することが出来る。通常は型に充填したコラーゲンと化学架橋剤との混合物のpHより高いpHにすることで更に十分に化学架橋を導入することができ、得られたゲルの変性温度を高くすることが出来る。通常天然型コラーゲンと同じ物性を持つコラーゲンでは中性以上のpHでは線維を形成し透明性を維持できない。そこで、線維形成を押さえる物質、例えばショ糖、アルギニン等を加えることで高いpHの透明溶液とすることができます。また化学架橋の際の温度としては、当初はコラーゲン溶液の変性温度より低くする必要があるが、所定時間経過後はその温度を高くして反応速度を速めることが可能となる。架橋時間としては条件により大きく異なるが、型からはずすことが出来るまでの時間が必要となる。得られた眼科用コラーゲンゲルは透明性が良好で、コンタクトレンズ、シールド、あるいはシートとして用いることが可能である。そして、本発明のコラーゲンゲルは、その変性温度が原料のコラーゲンの変性温度より少なくとも5°C高いので、それぞれ所望の形状の型を用いて得られたコラーゲンゲルは形状保持性が充分で、それぞれの所望の形状をしたコラーゲンゲルとして利用することができます。また各ゲルの中に眼科用医薬品を混合しておくことにより、そのゲルを眼に適応することで徐放性の眼科用医薬品として使用が可能である。

## 【0008】

【実施例及び比較例】次に実施例をもって本発明を具体的に説明する。

## 実施例1

8%に濃度調製したアテロコラーゲン(pH3)に水溶性ポリエポキシ化合物(デナコール、ナガセ産業EX-810)を4%になるように混合した。これをレンズ型に0.1gずつ入れ、クリップで固定し、一晩4°Cで保持した。その後、15°Cで7日間保持後、型を開けたところ、架橋が入りレンズ形にゲル成形品が形成された。ゲル成形品を型から外してpH10.85の緩衝液に浸漬し、架橋度を上げた。続いて0.25Mグリシンバッファー中に浸漬し、架橋剤を失活させて架橋を終了させ、蒸留水にて洗浄した。これをリン酸緩衝液(pH7.2)に浸漬して中和し、次に生理食塩水中に浸漬して溶媒置換した。これにより変性温度47°C(DSCにて測定)の透明なコラーゲンレンズを得た。

## 【0009】実施例2

実施例1と同様にレンズ型に充填後、30°Cにて一晩放置後型からはずし、その後に同様の処理を行うことで変性温度48°C(DSCにて測定)の透明なコラーゲンレンズを得た。

## 【0010】実施例3

8%に濃度調製したアルカリ可溶化コラーゲン(pH10)に水溶性ポリエポキシ化合物(デナコール、ナガセ産業EX-810)を0.5%になるように混合した。これをレンズ型に0.1gずつ入れ、クリップで固定し、一晩4°Cで保持した。その後、15°Cに移し、2日後に型を開けレンズ形ゲルを得た。ゲルを型から外してpH10.85の緩衝液に浸漬し、架橋度を上げ、続いて0.25Mグリシンバッファー中に浸漬し、架橋剤を失活させて架橋を終了させ、蒸留水にて洗浄した。これをリン酸緩衝液(pH7.2)に浸漬して中和し、次に生理食塩水中に浸漬して溶媒置換した。これにより変性温度47°C(DSCにて判定)の透明なコラーゲンレンズを得た。

## 【0011】実施例4

8%に濃度調製したアテロコラーゲン(pH3)に水溶性ポリエポキシ化合物(デナコール、ナガセ産業EX-810)を4%になるように混合した。これを1mmのスペーサーを挟んだガラス板2枚の間に充填しクリップで固定し、一晵4°Cで保持した。その後、15°Cに移し、7日後にガラス板をはずし透明なゲルを取り出した。このゲルを0.25Mグリシンバッファー中に浸漬し、架橋剤を失活させて架橋を終了させ、蒸留水にて洗浄した。これをリン酸緩衝液(pH7.2)に浸漬して中和し、次に生理食塩水中に浸漬して溶媒置換した。これにより変性温度47°C(DSCにて測定)の透明なコラーゲンゲルを得た。

## 【0012】実施例5

8%に濃度調製したアテロコラーゲン(pH3)にジアルデヒドデンプンを0.1%になるように混合した。これをレンズ型に0.1gずつ入れ、クリップで固定し、一晵4°Cで保持した。その後15°Cにて1日放置し型を開けレンズ形ゲルを得た。このゲルを型から外して0.25Mグリシンバッファー中に浸漬し、架橋剤を失活させて架橋を終了させ、蒸留水にて洗浄した。これをリン酸緩衝液(pH7.2)に浸漬して中和し、次に生理食塩水中に浸漬して溶媒置換した。これにより変性温度52°C(DSCにて測定)の透明なコラーゲンゲルを得た。

## 【0013】実施例6

8%に濃度調製したアルカリ可溶化コラーゲン(pH7)にロメフロキサシンを0.5%の濃度で混合し、これに水溶性ポリエポキシ化合物(デナコール、ナガセ産業EX-810)を0.5%になるように混合した。これをレンズ型に0.1gずつ入れ、クリップで固定し、一晵4°Cで保持した。その後、15°Cに移し、2日後に型を開けレンズ形ゲルを得た。このゲルを型から外して、これを生理食塩水中に浸漬して溶媒置換した。これにより変性温度47°C(DSCにて測定)のロメフロキサシン含有コラーゲンレンズを得た。

## 50 【0014】

【発明の効果】以上述べたように、本発明では、可溶性コラーゲン溶液に化学架橋剤を混ぜ、これを所望の形状とした型に流し込み成形して得た眼科用コラーゲンゲル成形物であって、可溶性コラーゲン溶液に化学架橋剤を混合した均一な溶液を原料として使用することによって

均一に架橋が導入されると共に、原料としたコラーゲンの変性温度より少なくとも5°C高い変性温度を有するので、適度の形状保持性を有し、良好な透明性を有する眼科用コラーゲンゲル成形物を提供することができた。